

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

Vědecké závěry

Yondelis je protinádorový léčivý přípravek se dvěma indikacemi:

1. léčba pacientů s pokročilým *sarkomem měkkých tkání*, u kterých selhaly antracykliny a ifosfamid nebo u kterých léčba těmito látkami není vhodná;
2. v kombinaci s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem (PLD) je přípravek Yondelis indikován k léčbě pacientek s relabujícím *karcinomem vaječníku* citlivým na platinu.

Poté, co byla v EU schválena indikace u karcinomu vaječníku, bylo zahájeno klinické hodnocení OVC-3006. Jednalo se o randomizovanou, otevřenou, multicentrickou studii fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost trabektedinu v kombinaci s PLD u pacientek s pokročilým relabujícím karcinomem vaječníku, které již obdržely dvě linie chemoterapie na bázi platiny, v porovnání se samotným PLD, přičemž primárním cílovým ukazatelem bylo celkové přežití (*overall survival, OS*).

Po přezkoumání výsledků druhé průběžné analýzy bezúčelnosti doporučil nezávislý výbor pro sledování dat studii ukončit vzhledem k tomu, že rameno s trabektedinem v kombinaci s PLD nevykazovalo superioritu, pokud jde o přežití, nad ramenem se samotným PLD. Studie nedosáhla ani primárního cílového ukazatele OS ani sekundárního cílového ukazatele přežití bez progresu (*progression-free survival, PFS*).

Dne 21. února 2020 proto Evropská komise zahájila postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor CHMP o vyhodnocení studie 3006 a jejího dopadu na poměr přínosů a rizik přípravku Yondelis a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Rozhodnutí o registraci přípravku Yondelis bylo poprvé vydáno dne 17. září 2007 pro indikaci sarkomu měkkých tkání. Indikace karcinomu vaječníku byla schválena v roce 2009 především na základě studie OVA-301 – randomizovaného, otevřeného, multicentrického klinického hodnocení fáze 3 hodnotícího účinnost a bezpečnost trabektedinu v kombinaci s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem (PLD) u 645 pacientek s relabujícím karcinomem vaječníku. Toto hodnocení prokázalo superioritu trabektedinu v kombinaci s PLD v porovnání se samotným PLD, pokud jde o přežití bez progresu (PFS, primární cílový ukazatel): 21% snížení rizika progresu onemocnění. (HR = 0,79, CI: 0,65–0,96, p = 0,02). Rovněž míry celkové odpovědi byly vyšší u kombinace trabektedinu s PLD (27,6 % oproti 18,8 % při samotném PLD). Výsledky pro celkové přežití byly kompatibilní se snížením rizika úmrtí s 95% CI: 0,72–1,02, avšak bez významnosti. Na základě této studie byla schválena tato indikace: „Přípravek Yondelis v kombinaci s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem (PLD) je indikován k léčbě pacientek s relabujícím karcinomem vaječníku citlivým na platinu“.

Přípravek Yondelis v kombinaci s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem (Yondelis + PLD) je indikován k léčbě pacientek s relabujícím karcinomem vaječníku citlivým na platinu. Podkladem pro toto schválení byla studie ET743-OVA-301 (studie 301), randomizovaná studie fáze 3 zahrnující 672 pacientek, které buď dostávaly trabektedin (1,1 mg/m²) a PLD (30 mg/m²) každé 3 týdny, nebo PLD (50 mg/m²) každé 4 týdny. V této studii pacientky již dříve podstoupily léčbu na karcinom vaječníku (80 % užívalo taxany), avšak absolvovaly pouze 1 režim chemoterapie na bázi platiny a došlo u nich buď k recidivě, nebo progresi po více než 6 měsících od počátku (první dávky) chemoterapie na bázi platiny pro karcinom vaječníku. Studie zahrnovala pacientky s onemocněním rezistentním vůči platině (interval bez platiny (*platinum-free interval, PFI*) od konce léčby platinou méně než 6 měsíců) a pacientky s onemocněním citlivým na platinu (interval bez platiny od konce léčby platinou ≥ 6 měsíců), u kterých se neočekávalo, že budou mít prospěch z opětovné léčby chemoterapií na bázi platiny, nebo pro ni nebyly způsobilé, nebo nebyly ochotny ji podstoupit.

Primárním cílovým ukazatelem bylo PFS a pacientky byly stratifikovány podle toho, zda měly onemocnění citlivé na platinu nebo rezistentní vůči platině.

Následně provedla společnost Janssen studii ET743-OVC-3006 (studie 3006). Pro studii 3006 nebylo požadováno žádné vědecké poradenství v rámci EU. Tato studie byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze 3 navržená k hodnocení účinnosti a bezpečnosti trabectedinu +PLD jakožto třetí linie chemoterapie u jedinců s pokročilým-relabujícím epitelálním karcinomem vaječníku, primárním peritoneálním karcinomem nebo karcinomem vejcovodu. *Účastnice studie musely být citlivé na platinu (PFI \geq 6 měsíců) po svém prvním režimu obsahujícím platinu a musely mít úplnou nebo částečnou odpověď na druhou linii chemoterapie na bázi platiny (bez omezení PFI), což znamená, že tyto pacientky mohly být buď citlivé na platinu (PFI \geq 6 měsíců), nebo rezistentní vůči platině (PFI $<$ 6 měsíců) po svém druhém režimu obsahujícím platinu.* Ženy byly náhodně zařazeny v poměru 1:1 do skupiny Yondelis + PLD nebo PLD samotný, přičemž randomizace byla stratifikována podle ECOG PS (0 oproti 1), PFI po první linii chemoterapie na bázi platiny (6 až 12 měsíců, >12 až 24 měsíců, >24 měsíců), stavu zárodečné linie BRCA1/2 (mutace oproti žádné mutaci) a použití PLD v minulosti (ano oproti ne). Primárním cílem studie bylo porovnat OS po léčbě přípravkem Yondelis + PLD oproti monoterapii PLD. Sekundárními cíli byly PFS, celková míra odpovědi (*overall response rate*, ORR), farmakokinetika a bezpečnost. Byla provedena jedna nezávazná průběžná analýza bezúčelnosti z hlediska OS, a sice po 170 případech odpovídajících 33 % předem stanoveného počtu příhod požadovaného pro konečnou analýzu (514 příhod). Po přezkumu údajů při této první průběžné analýze požadoval nezávislý výbor pro sledování dat další analýzu bezúčelnosti při 45 % příhod (232 příhod); tato analýza nebyla v protokolu plánována. Ukázala hodnotu HR = 0,96 pro OS, která překročila hranici 0,93 pro bezúčelnost studie k prokázání, že přípravek Yondelis + PLD by zlepšil OS v porovnání s monoterapií PLD. Studie byla následně ukončena poté, co komise IDMC závěrem doporučila ukončení hodnocení ze 2 hlavních důvodů: a) bezúčelnost primární analýzy (OS) a b) nadměrné riziko na základě nerovnováhy nežádoucích příhod (*adverse events*, AE) v neprospěch ramene s experimentálním režimem.

Pozorované údaje nelze použít pro testování statistické hypotézy týkající se hypotézy v protokolu studie (tj. Yondelis + PLD zlepší OS v porovnání s monoterapií PLD při léčbě subjektů s pokročilým-relabujícím epitelálním karcinomem vaječníku, primárním peritoneálním karcinomem, nebo karcinomem vejcovodu citlivým na platinu, které byly léčeny 2 předchozími liniemi chemoterapie na bázi platiny) a má se za to, že pozorované údaje nemají sílu a úroveň důkazů, které by se byly získaly, pokud by studie byla bývala dokončena dle plánu.

Kromě toho rozdíly mezi těmito dvěma hodnoceními (studie 301 a studie 3006) znemožňují náležité porovnání populací a výsledků. Hlavní rozdíl se týká počtu předchozích linií léčby. Studie 301 zahrnovala pacientky, které byly dříve léčeny jednou linií chemoterapie na bázi platiny, zatímco studie 3006 zahrnovala pacientky, u kterých selhala druhá linie chemoterapie obsahující platinu. Navíc *analýza post hoc ukázala, že 42 % subjektů zařazených do studie 3006 bylo rezistentních vůči platině (PFI $<$ 6 měsíců) po svém posledním režimu obsahujícím platinu, zatímco přípravek Yondelis je schválen pouze u pacientů s onemocněním citlivým na platinu.*

Pokud jde o výsledky primárních cílových ukazatelů, ve studii 301 byl zjištěn rozdíl ve smyslu mediánu PFS 1,5 měsíců při podávání přípravku Yondelis + PLD, zatímco studie 3006 byla navržena tak, aby měla sílu detekovat rozdíl v mediánu OS 4,5 měsíců.

Držitel rozhodnutí o registraci argumentoval, že analýzy post-hoc studie 3006 ukázaly trend ke zlepšenému PFS kombinovaný s významným zlepšením ORR v podskupině pacientek, které byly citlivé na platinu po své poslední linii léčby obsahující platinu. Nicméně, jak bylo uvedeno výše, studie nesplnila svůj primární cíl vyhodnotit přípravek Yondelis s předpokladem, že přípravek Yondelis + PLD zlepší OS v porovnání s monoterapií PLD. Pouze pokud by studie 3006 byla bývala dokončena dle plánu a byla pozitivní z hlediska OS, mohlo by se vzít v úvahu předložené ad hoc srovnání studie 301 a 3006 (údaje nejsou uvedeny) pro post-hoc definovanou podskupinu pacientek ve

studii 3006 s onemocněním citlivým na platinu po jejich poslední linii léčby obsahující platinu; nicméně omezení spojená s prováděním porovnání mezi klinickými hodnoceními u různých populací pacientek by i nadále představovala velké obavy.

Třebaže BRCA a PFI byly stratifikačními faktory, OS a PFS jako funkce BRCA stavu nebo PFI byly výzkumnými cílovými ukazateli a nebyly korigovány na multiplicitu. V důsledku metodologických nedostatků je mnohem větší pravděpodobnost, že výsledky těchto cílových ukazatelů a v podskupinách definovaných těmito faktory budou falešné ve smyslu velikosti a směru a nelze je použít pro potřeby regulačního rozhodování.

Ve světle výše uvedených skutečností nedovolují údaje ze studie 3006 dospět k závěru ohledně účinků kombinace Yondelis + PLD ve třetí linii léčby u karcinomu vaječníku citlivého na platinu.

Pokud jde o bezpečnost, byl ve studii 3006 rozdíl mezi dvěma léčebnými rameny ve smyslu počtu AE, jejich intenzity a závažnosti. Přibližně u 85 % pacientek v rameni Yondelis + PLD došlo k AE stupně 3–4 v porovnání s 63,8 % v kontrolním rameni. Největší rozdíl je pozorován, pokud jde o AE stupně 4, a sice 44,1 % oproti 10,3 %. Podíváme-li se na skupiny orgánových systémů, je vidět jasný rozdíl ve skupině „poruchy krve a lymfatického systému“, a sice 56,6 % oproti 27,7 % a „vyšetření“ (neutropenie, leukopenie, trombocytopenie atd.), a sice 51,7 % oproti 10,6 %. Nicméně v rameni Yondelis + PLD bylo významně méně AE stupně 3–4 ze skupiny poruchy kůže a podkožní tkáň v porovnání se samotným doxorubicinem, a sice 3,8 % oproti 14,5 %, což je poněkud matoucí, neboť trabectedin se ve studii 3006 podává jako doplněk k léčbě doxorubicinem.

V rameni Yondelis + PLD bylo o něco více úmrtí, pokud jde o „úmrtí během 60 dnů od zahájení podávání hodnoceného přípravku“ a „úmrtí během 30 dnů od poslední dávky“. AE vedoucích k úmrtí bylo 10 (3,5 %) oproti 5 (1,8 %) ve prospěch ramene s monoterapií doxorubicinem.

Pacientky v rameni Yondelis + PLD přerušily léčbu v mnohem větší míře v porovnání s kontrolním ramenem a jak lze očekávat, u poloviny pacientek v rameni Yondelis + PLD bylo nutné snížit dávku oproti třetině pacientek v kontrolním rameni.

Celkově byl počet závažných nežádoucích příhod (*serious adverse events*, SAE) podstatně vyšší (41,3 % v rameni s kombinací oproti 20,6 % v rameni s PLD) a byl pozorován podstatný rozdíl v celkové míře AE stupně 3–4 (85 % v rameni s kombinací oproti 63,8 % v kontrolním rameni). Tato skutečnost není neočekávaná, pokud porovnáme kombinovanou léčbu s monoterapií u pacientek, které již dostaly několik linií léčby.

Výbor CHMP vzal na vědomí a schválil žádost výboru PRAC v *EMA/H/C/PSUSA/00003001/201909*, aby držitel rozhodnutí o registraci předložil změnu za účelem aktualizace bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku o sloučené údaje z klinických studií fáze 3 u karcinomu vaječníku.

Přípravek Yondelis byl registrován v kombinaci s PLD na základě pozitivního klinického hodnocení, které mu propůjčilo příznivý poměr přínosů a rizik u pacientek s relabujícím karcinomem vaječníku citlivým na platinu (studie 301). Nová studie 3006 neposkytla důkazy proti statistické hypotéze, že OS je stejné u kombinace Yondelis + PLD jako u PLD. Kromě toho výsledky studie 3006 rovněž neposkytují úroveň a sílu klinických důkazů, které by umožnily učinit závěr, že kombinace Yondelis + PLD nemá klinicky relevantní příznivé účinky, pokud jde o OS a PFS při třetí linii léčby karcinomu vaječníku citlivého na platinu.

Příznivý poměr přínosů a rizik stanovený pro indikaci karcinomu vaječníku na základě dobře provedeného klinického hodnocení fáze III 301 prokazujícího příznivé účinky kombinace Yondelis + PLD, pokud jde o PFS, u pacientek s relabujícím karcinomem vaječníku citlivým na platinu, proto zůstává nezměněn.

Dále výbor CHMP doporučil pozměnit registraci tohoto přípravku tak, aby bod 5.1 souhrnu údajů o přípravku odrážel výsledky studie 3006.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Yondelis.
- Výbor přezkoumal zprávu z klinické studie o studii ET743-OVC-3006, randomizované, otevřené, multicentrické studii fáze 3 navržené k hodnocení účinnosti a bezpečnosti trabektedinu v kombinaci s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem jakožto třetí linie chemoterapie u pacientek s pokročilým-relabujícím epitelálním karcinomem vaječníku, primárním peritoneálním karcinomem nebo karcinomem vejcovodu.
- Výbor vzal na vědomí, že po první neplánované průběžné analýze bezúčelnosti si nezávislý výbor pro sledování dat (IDMC) pro studii 3006 vyžádal další analýzu bezúčelnosti při 45 % příhod (232 příhod). Tato analýza, která nebyla plánována v protokolu, vedla k doporučení nezávislého výboru pro sledování dat ukončit klinické hodnocení z důvodu bezúčelnosti z hlediska primárního cílového ukazatele (OS) a nadměrného rizika na základě nerovnováhy nežádoucích příhod v neprospěch experimentálního ramene a zadavatel následně studii 3006 předčasně ukončil.
- Výbor dále poukázal na skutečnost, že mezi studií 3006 a studií 301 (hlavní studie pro schválení indikace karcinomu vaječníku) existují rozdíly, pokud jde o počet předchozích linií terapie, stav citlivosti vůči platině a primární cílový ukazatel, což zabraňuje náležitému porovnání populací a výsledků. Tyto rozdíly mezi studii brání náležitému porovnání populací a výsledků.
- Celkově výbor usoudil, že údaje z předčasně ukončené studie 3006 neposkytují úroveň a sílu klinických důkazů nezbytnou pro učinění závěru ohledně nepřítomnosti příznivých účinků při léčbě třetí linie pacientek s karcinomem vaječníku citlivým vůči platině.
- Výbor poznamenal, že celkově se zdá být bezpečnostní profil kombinace Yondelis + PLD ve studii 3006 v souladu se známým bezpečnostním profilem této kombinace. Třebaže u pacientek v rameni studie s kombinací Yondelis + PLD se vyskytlo více nežádoucích příhod než u pacientek v rameni s PLD, nejedná se o neočekávanou skutečnost, porovnává-li se kombinovaná léčba s monoterapií.
- Výbor proto usoudil, že příznivý poměr přínosů a rizik přípravku Yondelis v indikaci karcinomu vaječníku, který byl stanoven na základě dobře provedeného klinického hodnocení fáze III 301 prokazujícího příznivé účinky přípravku Yondelis v kombinaci s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem, pokud jde o přežití bez progresu (PFS), u pacientek s relabujícím karcinomem vaječníku citlivým na platinu, zůstává nezměněn.
- Výbor doporučil, aby byla studie 3006 zohledněna v bodě 5.1 souhrnu údajů o přípravku.

Výbor tudíž dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Yondelis zůstává příznivý, pokud budou provedeny dohodnuté změny v informacích o přípravku.